

“UTILITZACIÓ DE BEVACIZUMAB EN PATOLOGIA DIFERENT DE LA DEGENERACIÓ MACULAR ASSOCIADA A L'EDAT”

Autora: LAURA SOLDEVILA BACARDIT

Director: Dr. Miguel Castilla Céspedes

Co-Director: Dr. Juan Cano Parra

Treball de Recerca. Setembre de 2010

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

ÍNDIX DEL TREBALL

1. RESUM.....	3
2. INTRODUCCIÓ.....	4
• Situació general	4
• Bevacizumab.....	4
• Patologia a estudi / Revisió blibliogràfica.....	5
• Assaigs amb Bevacizumab.....	7
• Justificació de l'estudi.....	8
3. MATERIAL I MÈTODES.....	9
• Població.....	9
• Grandària mostral.....	9
• Procés de reclutament.....	9
• Criteris de selecció.....	9
• Protocol d'injecció.....	9
• Material tècnic.....	10
• Anàlisi estadístic.....	10
4. RESULTATS.....	11
• Edema macular diabètic.....	11
• Edema macular secundari a oclusió venosa.....	18
• Retinopatia diabètica proliferativa.....	25
• Edema macular secundari a uveïtis.....	29
• Glaucoma neovascular.....	35
• Metàstasis iridiana.....	36
5. DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS.....	39
6. AGRAÍMENTS.....	42
7. BIBLIOGRAFIA.....	43

RESUM DEL TREBALL

INTRODUCCIÓ

L'angiogènesi és el procés que condueix a la formació de nous vasos sanguinis a partir de la vascularització preexistent. Disposem en l'actualitat de diversos fàrmacs que inhibeixen un factor proangiogènic, el factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF). L'objectiu del nostre estudi és determinar l'efectivitat de la mol·lècula bevacizumab (Avastin ®) en el tractament de diverses patologies amb neovascularització i/o edema macular.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi prospectiu obert no randomitzat.

Àmbit d'estudi: pacients del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Municipal de Badalona.

Població a estudi: pacients amb Oclusió venosa de l'artèria central de la retina i oclusió de branca venosa / Edema macular diabètic / Edema macular uveític / Retinopatia diabètica proliferativa / Glaucoma neovascular / Metàstasi a iris de tumor oat cell de pulmó

Metodologia: comparació de l'espessor macular central o de la neovascularització, abans i després del tractament

RESULTATS

En tots els subgrups a estudi s'observa millora del paràmetre estudiat globalment. Pacients amb edema macular diabètic: milloren agudeses visual 0'22 de mitjana, 169 micres de disminució promig de l'edema. Pacients amb edema macular secundari a oclusió venosa: milloren agudeses visual 0'23 de mitjana, 143 micres de disminució promig de l'edema. Pacients amb edema macular uveític: milloren agudeses visual 0'22 de mitjana, amb una disminució promig de l'edema macular de 263 micres. Pacients amb retinopatia diabètica, glaucoma neovascular o metàstasi iridiana: regressió parcial/completa de la neovascularització.

CONCLUSIONS

El nostre estudi suggereix que el bevacizumab intravítiri és una teràpia eficaç i segura en casos d'edema macular o neovascularització de diversa etiologia diferent de DMAE, encara que d'efecte temporal. Cal tenir en compte els riscos locals i sistèmics, així com el seu ús compassiu. Serien necessaris estudis prospectius aleatoris més extensos i amb major temps de seguiment per reforçar els resultats favorables actuals d'aquest tractament.

INTRODUCCIÓ

1. Situació general

La utilització dels fàrmacs que inhibeixen el factor de creixement de l'endoteli vascular, coneguts com a fàrmacs anti-VEGF, s'ha esdevingut, a nivell internacional, en els últims 5 anys. Es va iniciar com una forma de tractament de la Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE) exudativa, amb l'aprovació del pegabtanib sòdic (Macugen) per la Food and Drug Administration (FDA) l'any 2004, i del ranibizumab (Lucentis) el 2006. La molècula bevacizumab estava aprovada per la FDA per al tractament del càncer de colon metastàtic, i es va començar a utilitzar en oftalmologia, per a tractament en la DMAE, sota la fórmula d'ús compassiu, en espera de la regularització de l'ús de les altres dues molècules (1).

En les altres indicacions diferents de DMAE exudativa, hi ha iniciats múltiples estudis amb l'objectiu d'aprovar l'ús d'un antiangiogènic, però en espera d'aquests tràmits, s'utilitza en la pràctica habitual la molècula de bevacizumab (Avastin).

2. Bevacizumab

Bevacizumab és un anticòs murí monoclonal anti-VEGF humanitzat. S'origina a partir de ratolins immunitzats i se'n substitueix una part amb proteïna humana per reduir-ne l'antigeneïtat. La seva dosi pot variar des de 1'25 mg en 0'05 ml a 2'5 mg en 0'1 ml, obtingudes directament des del vial d'Avastin® de 100 mg en 4 ml (25 mg/ml).(2)

A pesar de no ser un fàrmac dissenyat per a ús oftalmològic a Europa, i ser necessària la seva aprovació per a ús individualitzat com a ús compassiu, la seva utilització s'està multiplicant en l'actualitat. Tot i observar-ne l'efectivitat en casos aïllats i sèries curtes, sumat al seu baix cost econòmic, no cal oblidar que treballem en un camp incert, amb un fàrmac no aprovat per a ús oftalmològic i amb unes indicacions per a les quals els altres fàrmacs comparables tampoc han estat encara aprovats.



3. Patologia no DMAE que cursa amb neovascularització i/o edema macular / Què hi ha publicat.

L'edema macular (EM) és la principal causa de deficiència visual en pacients diabètics, amb una prevalença variable segons la sèrie, però al voltant del 15% (3). En la seva etiopatogènia hi trobem múltiples factors, però la teoria més acceptada apunta a què la hiperglucèmia mantinguda activa vies no insulíndependents, s'acumulen radicals lliures i això propicia l'activació de la proteïnaquinasa C, que activa el VEGF. A més, la hipòxia/isquèmia retiniana i la inflamació inherents a la patologia també condueixen a l'activació del factor de creixement vascular endotelial (4;5). La fotocoagulació amb làser argó era l'única opció terapèutica fins fa poc, amb escassa recuperació funcional. En la literatura recent trobem reportats múltiples casos clínics únics o sèries curtes de pacients que descriuen l'efectivitat de la terapèutica aïllada o en combinació del bevacizumab intravítri (6-8). Actualment hi ha 2 estudis amb bevacizumab en pacients amb **edema macular diabètic** (EMD). El primer, en fase II, dut a terme per la Diabetic Retinopathy Clinical Research, es centra en determinar la dosi i els efectes relacionats amb els intervals entre dosis de Bevacizumab, i està pendent de publicació de resultats (1). El segon estudi, en fase I, dut a terme per Paccola i col·laboradors, compara l'eficàcia entre la injecció intravítrea de triamcinolona versus de bevacizumab (9).

Estadi de la Retinopatia diabètica (RD)	Prevalença d'edema macular (EM)
RD no proliferativa lleu	3%
RD no proliferativa moderada / severa	38%
RD proliferativa	71%

Extret de Klein R, Klein BE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. Ophthalmology (1995)

S'ha descrit en múltiples publicacions que els fàrmacs antiangiogènics són capaços de produir la regressió completa o parcial dels neovasos en pacients amb **retinopatia diabètica proliferativa** (RDP) (Avery et al, 2006; Isaacs et al, 2006; Arévalo et al, 2009) (10-12). Així, s'utilitzen anti-VEGF en la RDP tant simultàniament a la panfotocoagulació com de forma coadjuvant en la cirurgia d'aquesta patologia (13). En la vitrectomia d'aquests pacients, la injecció prequirúrgica 3-5 dies abans d'un fàrmac antiangiogènic facilita l'extirpació de les membranes fibrovasculars i redueix el sangrat intraquirúrgic dels neovasos (11;14;15). S'ha descrit també l'aplicació d'anti-VEGF al final de la cirurgia per reduir el sangrat postquirúrgic (16), així com a tractament del sangrat si l'hemorràgia vítria s'ha esdevingut.

Tipus de Diabetis Mellitus (DM)	Incidència d'edema macular als 10 anys
DM tipus 1	20'1 %
DM tipus 2 insulino-depenent	25'4 %
DM tipus 2 NO insulino-depenent	13'9 %

Extret de Klein R, Klein BE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. Ophthalmology (1995)

El **glaucoma neovascular** és una entitat de tractament complexa i on, anys enrere, l'única possibilitat de tractament era la panfotocoagulació làser, teràpia gràcies a la qual regressaven els neovasos del segment anterior en un 85% dels casos (17). En sèries dels últims anys, la neovascularització de segment anterior regressa en la totalitat dels casos en els primers dies posteriors a la injecció (18-20), si bé es tracta d'un efecte temporal (reaparició de la rubeosis en 4 a 8 setmanes). Cal completar la panfotocoagulació o recórrer a la crioteràpia transescleral per tal d'aconseguir la inhibició permanent del VEGF. En els casos en què és necessari realitzar cirurgia filtrant, la regressió dels neovasos aconseguida amb el bevacizumab facilita la cirurgia i redueix el risc d'hemorràgies pre o postoperatòries (21).

En les **oclusions venoses retinianes**, el procés oclusiu condiciona el drenatge venós, augmenta la pressió capil·lar i la seva permeabilitat, i apareix exudació i edema. Aquests successos fisiopatològics es tradueixen al final en hipòxia del teixit i alliberament de factor de creixement endotelial vascular (VEGF) (1). Des de l'any 2005 (Rosenfeld et al) (22) trobem sèries descrites d'aplicació de bevacizumab intravítri en pacients amb edema macular secundari a oclusions venoses, tant de vena central (23-25) com oclusions hemirretinianes i de branca (26;27). En la majoria dels casos es va observar millora anatòmica i funcional. En quant al tractament de la isquèmia, algunes sèries han descrit millora (24;28) i altres no n'han observat modificació (29), si bé també hi ha casos descrits d'augment del component isquèmic macular després de la injecció de bevacizumab. Hi ha dos estudis en marxa, els estudis BRAVO i CRUISE, amb pacients amb oclusió de branca venosa i de vena central de la retina respectivament, dels quals es van presentar resultats preliminars en el congrés de l'American Academy of Ophthalmology 2009. Tant en l'un com en l'altre els subjectes reben aleatòriament 0'3 mg de ranibizumab (Lucentis®), 0'5 mg, o injecció simulada. En els dos estudis, tant el percentatge de pacients que van millorar 15 o més lletres ETDRS com el canvi promig d'agudeses visual va ser superior en el grup de tractament que en el de placebo, i, dins del primer, superior en els que van rebre 0'5 mg de ranibizumab. El perfil de seguretat és similar fins al moment en els dos estudis, i similar al seu temps als estudis previs amb Lucentis®.

L'aplicació d'anti-VEGF en les **malalties oculars inflamatòries** també està descrita en la literatura recent. En les uveïtis, a pesar d'un correcte control de la inflamació, apareixen, en un percentatge no despreciable de pacients, complicacions d'aquesta inflamació crònica, com són l'edema macular quístic (EMQ), la neovascularització coroïdal (NVC) o la neovascularització retiniana. La neovascularització retiniana s'associa preferentment a la pars planitis (30), mentre que la NVC o l'EMQ són complicacions associades majoritàriament a les uveïtis posteriors (31). En la NVC, les sèries curtes publicades descriuen que el tractament amb anti-VEGF sembla ser superior a les altres terapèutiques disponibles (làser argón, teràpia fotodinàmica, corticoesteroides locals o sistèmics, cirurgia de la membrana) (32-34). En l'EMQ inflamatori refractari al tractament convencional (corticoesteroides sistèmics, perioculars o intraoculars), s'han descrit amb l'aplicació de bevacizumab en dosis única bons resultats anatòmics i funcionals, tot i que de caràcter transitori (35-37).

En el camp de l'**oncologia ocular**, s'utilitzen els fàrmacs antiangiogènics en la retinopatia per radiació, així com en tumors vasculars de la retina o en metastasis coroïdals (38;39), on s'ha descrit regressió tumoral i millora visual a curt termini, si la localització era foveal, encara que es tracta de casos aïllats.

4. Alguns assaigs sobre ús bevacizumab en malalties no DMAE

- Intravitreal Avastin versus Intravitreal Avastin and Triamcinolone in Central Retinal Vein Occlusion
Investigador principal: Siamak Moradian MD, Iran.
Identificador a ClinicalTrials.gov: NCT 00370630
- Intravitreal Bevacizumab for Retinal disorders (Macular edema, ARMD, PDR)
Investigador principal: Sivakami Pai, Bangalore, India.
Identificador a ClinicalTrials.gov: NCT 00403026
- To compare therapeutic effect of Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone in Resistant Uveitic Cystoid Macular Edema
Investigador principal: Masoud Soheilian, MD, Iran.
Identificador a ClinicalTrials.gov: NCT 00371111
- Intravitreal Bevacizumab versus photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy
Investigador principal: Gerardo García-Aguirre, MD, México DF.
Identificador a ClinicalTrials.gov: NCT 00347698
- Bevacizumab and Retinal Vascular Occlusions
Investigador principal: Griselda Alvarez, fellow, México DF.
Identificador a ClinicalTrials.gov: NCT 00347722

5. Justificació de l'estudi

El projecte d'estudi sorgeix un cop coneguda la situació general i la del nostre medi, amb l'interès d'analitzar el possible efecte beneficiós d'un fàrmac antiangiogènic en patologia ocular diferent de DMAE. Actualment són necessaris estudis per determinar de forma exacta tant aquest possible benefici com la forma d'aplicar el fàrmac si es conclou beneficiós (dosis, posologia, freqüència, seguiment).

HIPÒTESI

L'anti-VEGF pel tractament de patologia ocular diferent de DMAE incideix en la disminució de l'edema macular i de la neovascularització patològica.

OBJECTIUS

→Principal: conèixer la disminució de l'edema macular després de la injecció intravítrea de bevacizumab, mesurat per Tomografia de Coherència Òptica (OCT).

→Secundari: conèixer la disminució de la neovascularització (retiniana o iridiana) després de la injecció intravítrea de bevacizumab, valorada amb fotografies de segment anterior, retinografies i angiografia fluoresceínica (AGF).

MATERIAL I MÈTODES

Per realitzar el nostre projecte hem dissenyat un estudi prospectiu obert no randomitzat.

La població a estudi inclou pacients amb les següents patologies:

- Edema macular diabètic
- Oclusió venosa de l'artèria central de la retina i oclusió de branca venosa
- Retinopatia diabètica proliferativa
- Edema macular uveític
- Glaucoma neovascular
- Metàstasi a iris de tumor oat cell de pulmó

Grandària mostral: la grandària total de la mostra ha estat de 25 subjectes, amb una de les patologies abans citades, amb la següent proporció de cada una:

- Edema macular diabètic: 8
- Oclusió vena central retina / oclusió de branca venosa: 3 / 4
- Retinopatia diabètica proliferativa: 5
- Edema macular uveític: 3
- Glaucoma neovascular: 1
- Metàstasi a l'iris: 1

Procés de reclutament: una vegada comprovats els criteris d'inclusió, s'informa a l'usuari de la possibilitat de tractament amb la mol·lècula Bevacizumab mitjançant la seva injecció intravítrea. S'informa dels riscos del procediment, de la substància, i del seu ús en forma d'ús compassiu. En cas d'acceptació, es sol·licita la firma del consentiment informat.

Criteris de selecció dels subjectes:

Criteris d'inclusió:

- Usuari amb una de les patologies oculars anteriorment citades.
- Acceptació per part del subjecte per participar en l'estudi mitjançant la firma d'un consentiment informat.

Criteris d'exclusió:

- Patologia cardio-vascular de risc, sense control adequat en el moment actual.

Protocol d'injecció intravítrea:

Obtenim la dosi a injectar (0'05 ml) fraccionant el vial comercialment disponible (4 ml / 100 mg) en condicions estèrils en campana de fluxe laminar.

Hem aplicat el bevacizumab intravitri seguint els següents passos:

- antibiòtic tòpic previ i mesures de neteja palpebral protocolitzats
- aplicació de la injecció a quiròfan
- dil·latació pupil·lar per a visualització de fons d'ull posteriorment a la injecció
- anestèsic tetracaïna tòpic
- povidona iodada al 5% a sac conjuntival i al 10% per a neteja externa de les parpelles
- mobilització de la conjuntiva amb hemosteta per no coincidir forat conjuntival i forat escleral
- aplicació de la injecció amb agulla de 32G apuntant al centre del globus, a 3'5 mm de llimb esclerocorneal en afàquics/pseudofàquics i a 4 mm en ulls fàquics, al sector temporal inferior del globus
- visualització de perfusió de l'artèria central de la retina amb oftalmoscopi indirecte
- 2 gotes de Tobradex ® a quiròfan, i el pautem cada 8 hores durant 1 setmana
- entrega al pacient de full d'instruccions escrites sobre possibles efectes adversos i complicacions (locals i sistèmiques)

Material tècnic: s'han valorat els ítems a estudi mitjançant Tomografia de Coherència Òptica (OCT) espectral, model 3D OCT-1000 de TOPCON; angiografia fluoresceïna (AGF) model TRC-50EX de TOPCON i/o fotografies de segment anterior amb la làmpara de fenedura amb càmera incorporada IS-600 de TOPCON.

Anàlisi estadístic:

Hem realitzat un anàlisi descriptiu univariant, calculant mitja, desviació estàndard, mediana i valors mínims i màxims per variables contínues, i freqüència i percentatges per variables categòriques. Els resultats de la part descriptiva es troben expressats amb els seus intervals de confiança (IC 95%). Els anàlisis s'han portat a terme utilitzant el paquet estadístic SPSS 17.0.

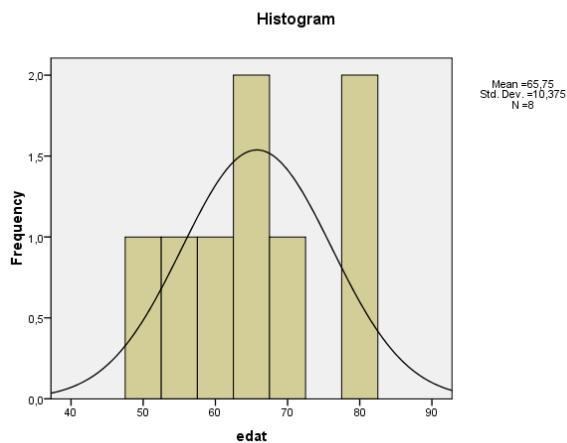
Per conèixer l'eficàcia del bevacizumab hem comparat les mitjanes tant d'agudes visual com de gruix macular abans i després del tractament, mitjançant T de Student, en els pacients amb edema macular diabètic, uveític o secundari a oclusió venosa. En els casos de Retinopatia diabètica proliferativa, glaucoma neovascular i metàstasi iridiana, hem valorat la regressió de la neovascularització mesurant els neovasos abans i després del tractament, o la seva absència en cas de regressió completa.

RESULTATS

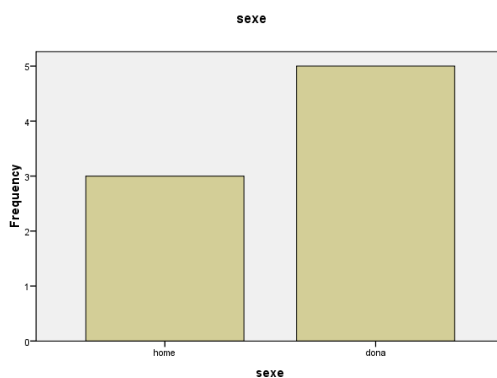
EDEMA MACULAR DIABÈTIC

Hem inclòs a estudi 8 pacients que complien amb els criteris d'inclusió. Es van seleccionar pacients amb fotocoagulació prèvia (parcial o panfotocoagulació) amb làser argó. Se'ls va injectar una dosi de bevacizumab intravítri 1'25 mg / 0'05 ml via pars plana. Després de la injecció se'ls va prescriure antibiòtic i antiinflamatori tòpic durant 1 setmana. Van ser revisats a les 24 h, 1 setmana, 1 mes, 3 mesos i 6 mesos. No es van presentar complicacions greus en cap dels procediments d'injecció intravítris, només graus variables d'hiposfagma.

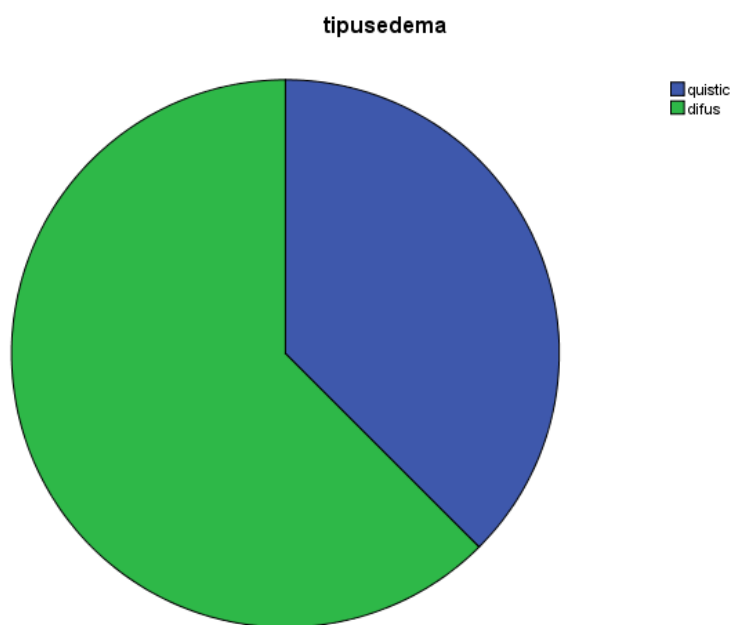
En la sèrie, l'edat anava de 50 a 80 anys, amb un promig de 65 anys. 3 pacients eren homes (37'5%) i 5 eren dones (62'5%). En 3 casos es tractava d'edema de tipus quístic (37'5%), mentre que els altres 5 individus presentaven un edema difús (62'5%). 4 eren ulls drets i 4 ulls esquerres.



	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
home	3	37,5	37,5
dona	5	62,5	62,5
Total	8	100,0	100,0



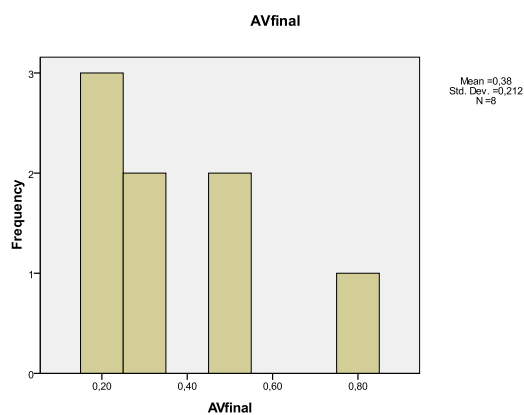
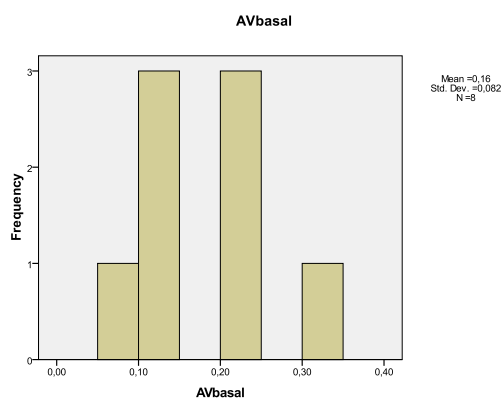
	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentatge acumulat
Quístic	3	37,5	37,5	37,5
Difús	5	62,5	62,5	100,0
Total	8	100,0	100,0	



L'agudesa visual basal mitjana era de 0'15 amb E Snellen, i l'agudesa visual mitjana als 6 mesos era de 0'37.

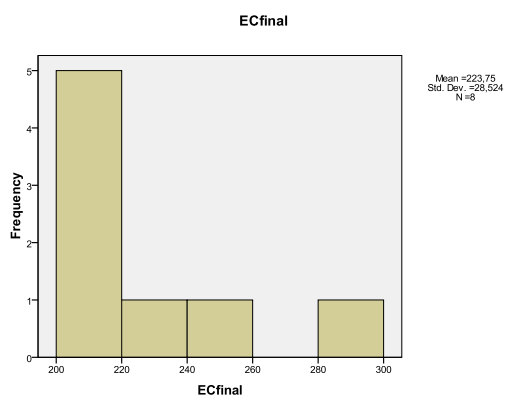
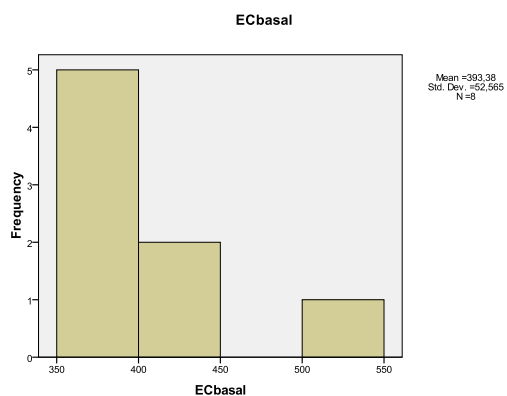
Statistics

		AV basal	AV final
N	Vàlids	8	8
	Perduts	0	0
Mitjana		0,1563	0,3750
Error estandard (SD)		,02903	,07500
Mediana		,1500	,3000
Mode		,10 ^a	,20
Desviació estandard		,08210	,21213
Variança		,007	,045
Percentils	25	,1000	,2000
	50	,1500	,3000
	75	,2000	,5000

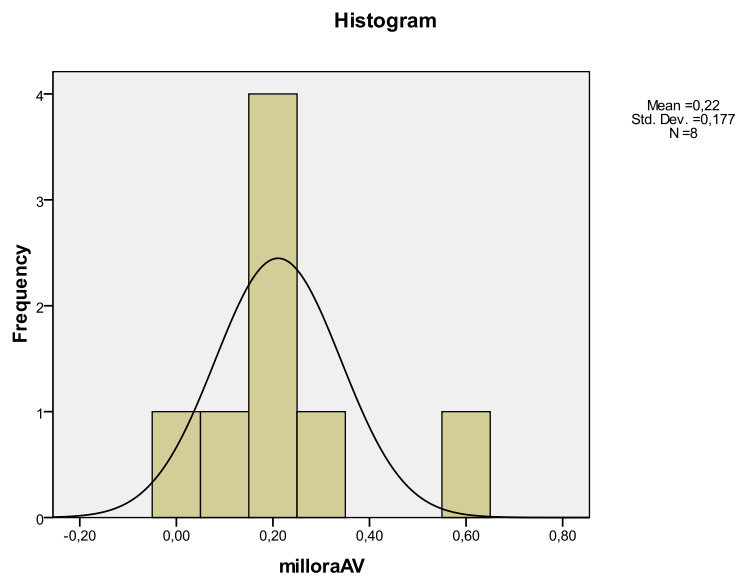


El gruix macular l'hem expressat com a espessor central (EC) en micres. L'EC basal promig era de 393 micres, i l'EC promig als 6 mesos era de 223 micres.

Statistics			EC basal	EC final
N	Vàlids		8	8
	Perduts		0	0
Mitjana			393,38	223,75
Error estàndard de la mitjana (SD)			18,585	10,085
Mediana			376,00	212,50
Mode			400	200 ^a
Desviació estàndard			52,565	28,524
Variança			2,763E3	813,643
Percentils	25		360,25	203,50
	50		376,00	212,50
	75		400,00	238,00



Vam observar millora de l'agudesia visual en tots els casos, amb una mitjana de millora d'agudesia decimal de 0'22 (Interval Confiança del 95%: 0'07-0'36, p=0'128).



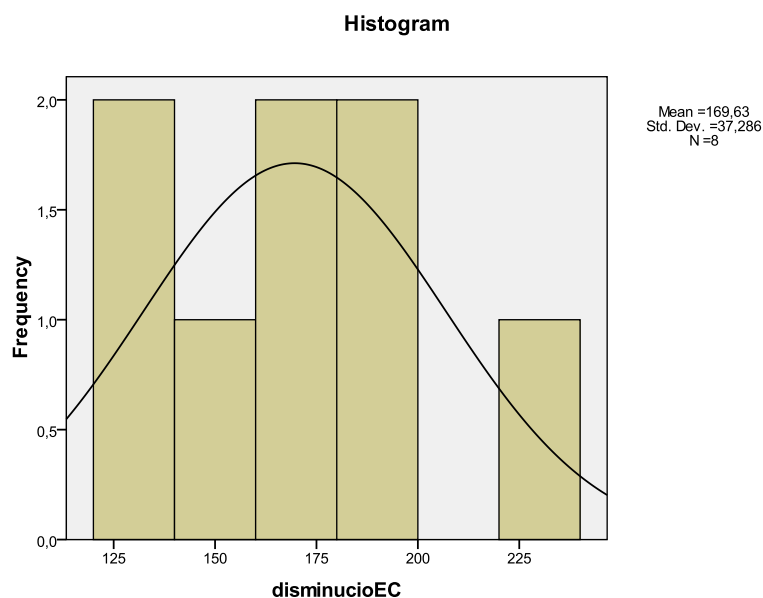
Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	AV basal	0,1563	8	,08210	,02903
	AV final	0,3750	8	,21213	,07500

		Paired Differences			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval Confiança 95%
					Lower Upper
Pair 1	AVbasal - AVfinal	-0,21875	,17716	,06263	-0,36686 -0,07064

p=0'128 (no significativa)

L'espessor central de la màcula es va reduir en tots els casos, amb una disminució promig de 169 micres (IC:138-200, $p=0'04$).



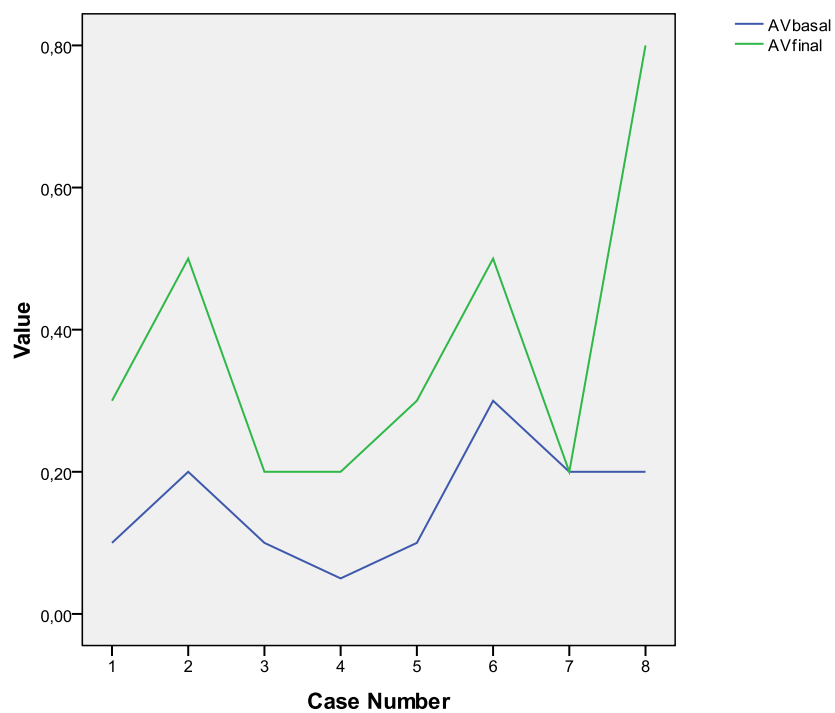
Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	EC basal	393,38	8	52,565	18,585
	EC final	223,75	8	28,524	10,085

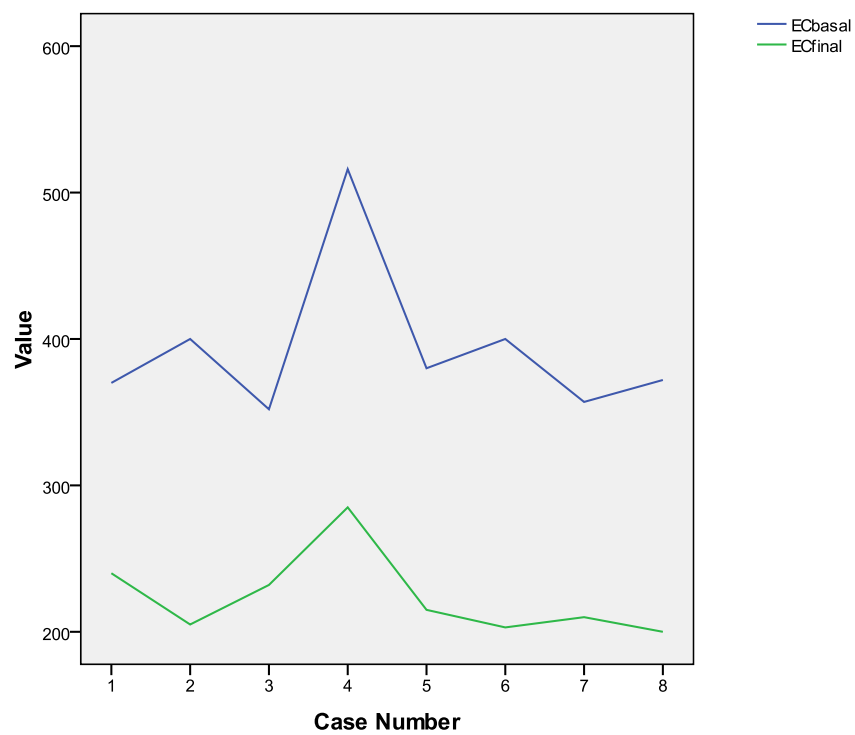
		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval Confiança 95%	
					Lower	Upper
Pair 1	ECbasal - ECfinal	169,625	37,286	13,183	138,453	200,797

$p=0'040$ (estadísticament significativa)

Gràfica que mostra una comparativa entre agudeses visuals basals i agudeses visuals finals



Gràfica que mostra una comparativa entre espessors centrals (EC) basals i EC finals



EDEMA SECUNDARI A OCLUSIONS DE VENA CENTRAL / OCLUSIONS DE BRANCA VENOSA

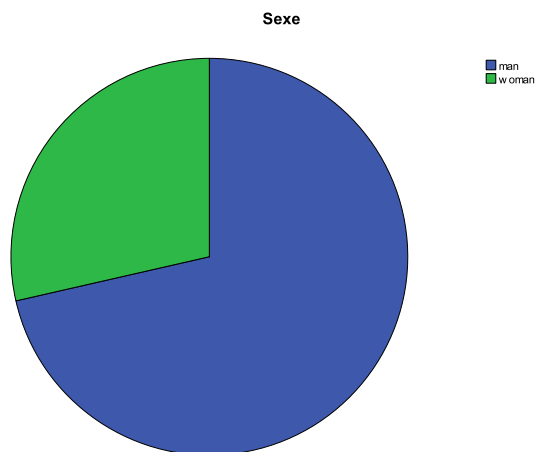
Hem inclòs a estudi 7 pacients que complien amb els criteris d'inclusió. Se'ls va injectar una dosi de bevacizumab intravítri 1'25 mg / 0'05 ml via pars plana. Després de la injecció se'ls va prescriure antibiòtic i antiinflamatori tòpic durant 1 setmana. Van ser revisats a les 24 h, 1 setmana, 1 mes, 3 mesos i 6 mesos. No es van presentar complicacions en cap dels procediments d'injecció intravítris.

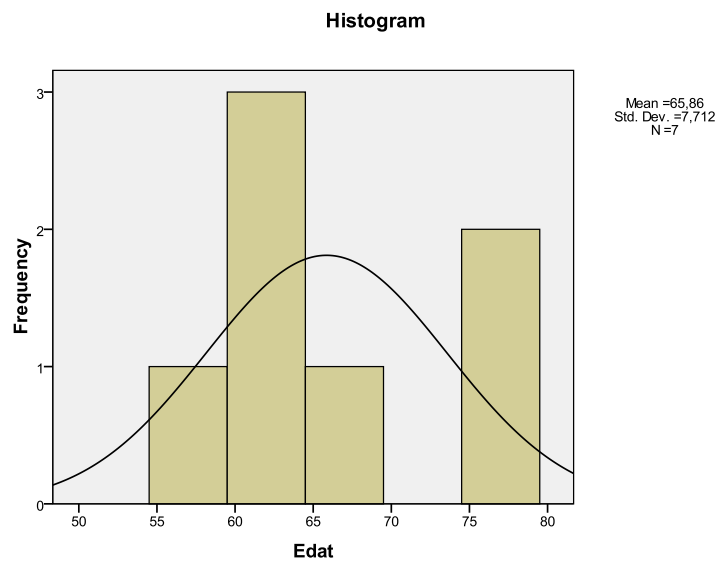
En la sèrie, l'edat anava de 57 a 78 anys, amb un promig de 65 anys. 5 pacients eren homes (71'4%) i 2 eren dones (28'6%). Tots els pacients presentaven edema macular basal, mentres que a la revisió dels 6 mesos en 3 no se'n va objectivar i en 4 persistia l'edema. 5 eren ulls drets i 2 ulls esquerres.

En 5 pacients es va injectar una sola dosi de bevacizumab, en 2 es va repetir l'aplicació al mes del primer procediment.

5 dels pacients tenien fotocoagulació laser prèvia (71'4%).

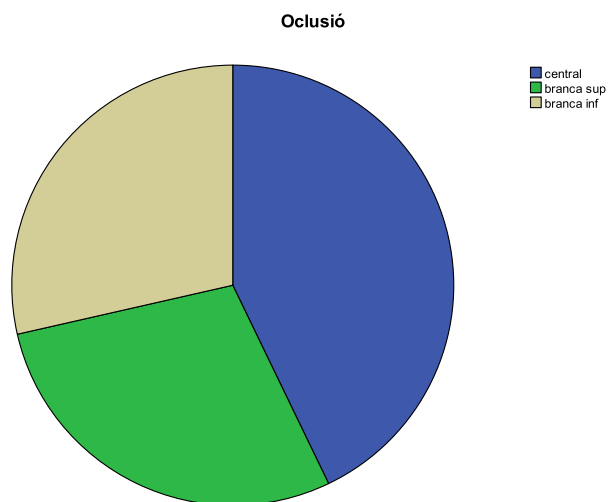
	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
Homes	5	71,4	71,4
Dones	2	28,6	28,6
Total	7	100,0	100,0





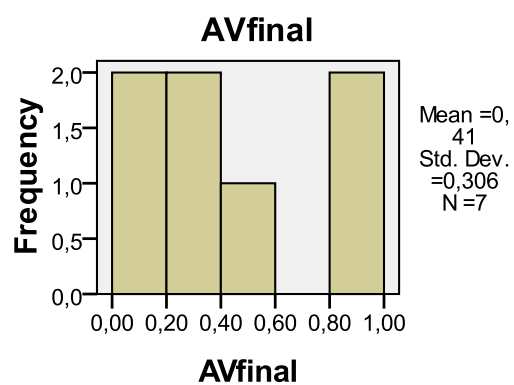
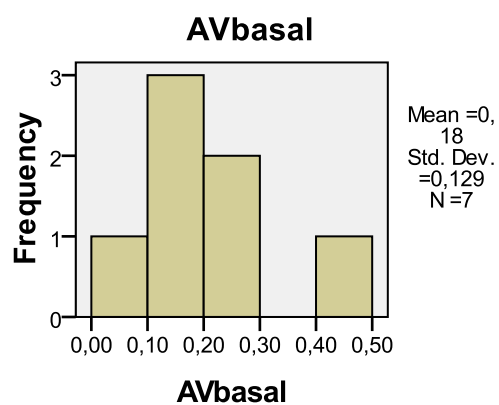
3 pacients presentaven oclusió de la vena central de la retina (42'9% dels casos) i 4 pacients obstrucció de branca (57'1%), 2 dels quals amb afectació de la branca temporal superior (28'6%) i els altres 2 amb afectació inferior (28'6%).

	Frequència	Percentatge	Percentatge vàlid
Tipus central	3	42,9	42,9
oclusió branca sup	2	28,6	28,6
branca inf	2	28,6	28,6
Total	7	100,0	100,0

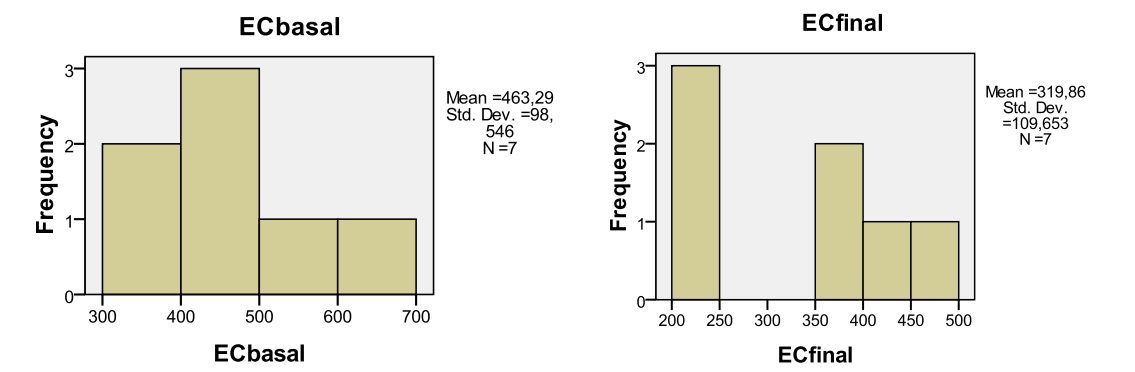


L'agudesa visual basal mitjana era de 0'17 amb E Snellen, i l'agudesa visual mitjana als 6 mesos era de 0'40.

Statistics		AV basal	AV final
N	Vàlids	7	7
	Perduts	0	0
Mitjana		0,1786	0,4071
Error estàndard de la mitjana (SD)		,04862	,11569
Mediana		,1000	,3000
Mode		,10	,30 ^a
Desviació estàndard		,12864	,30609
Variança		,017	,094
Percentils	25	,1000	,1000
	50	,1000	,3000
	75	,3000	,8000

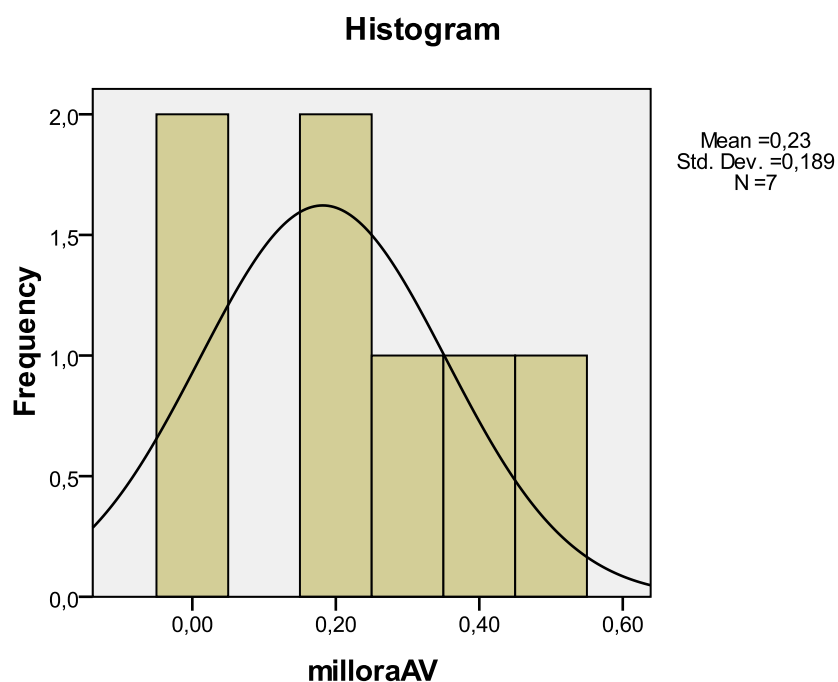


L'espessor central (EC) basal promig era de 463 micres, i l'EC promig als 6 mesos era de 319micres.



Statistics			
		EC basal	EC final
N	Vàlids	7	7
	Perduts	0	0
Mitjana		463,29	319,86
Error estàndard de la mitjana (SD)		37,247	41,445
Mediana		442,00	350,00
Mode		357 ^a	206 ^a
Desviació estàndard		98,546	109,653
Variança		9711,238	12023,810
Percentils	25	389,00	209,00
	50	442,00	350,00
	75	503,00	420,00

Vam observar millora de l'agudesia visual en 5 dels 7 casos, amb una mitjana de millora d'agudesia visual decimal de 0'23 (IC: 0'05-0'40, p=0'001).



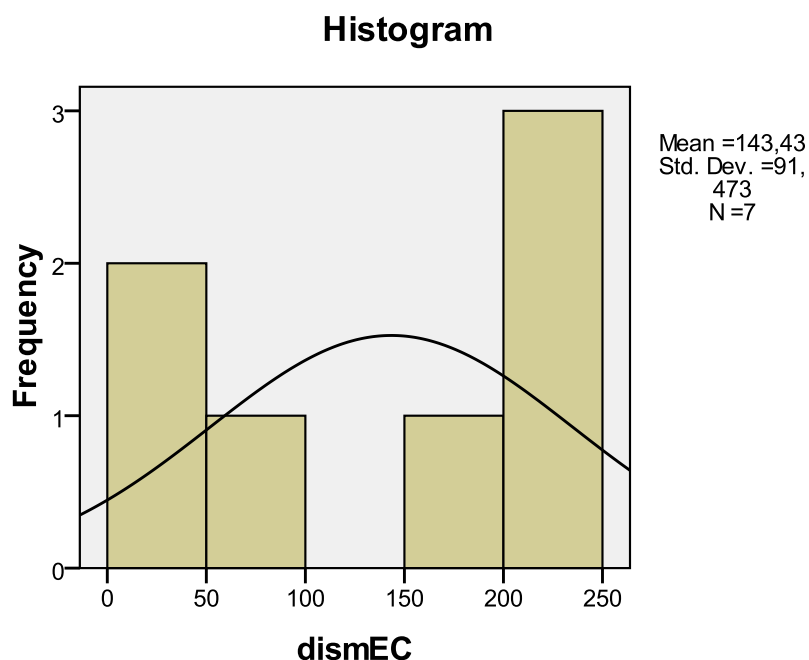
Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	AVbasal	0,1786	7	,12864	,04862
	AVfinal	0,4071	7	,30609	,11569

	Paired Differences				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval Confiança 95%	
				Lower	Upper
AV basal – AV final	-0,22857	,18898	,07143	-0,40335	-0,05379

p=0'001 (estadísticament significativa)

L'espessor central de la màcula es va reduir en tots els casos, amb una disminució promig de 143 micres (IC:58-228, $p=0'139$).



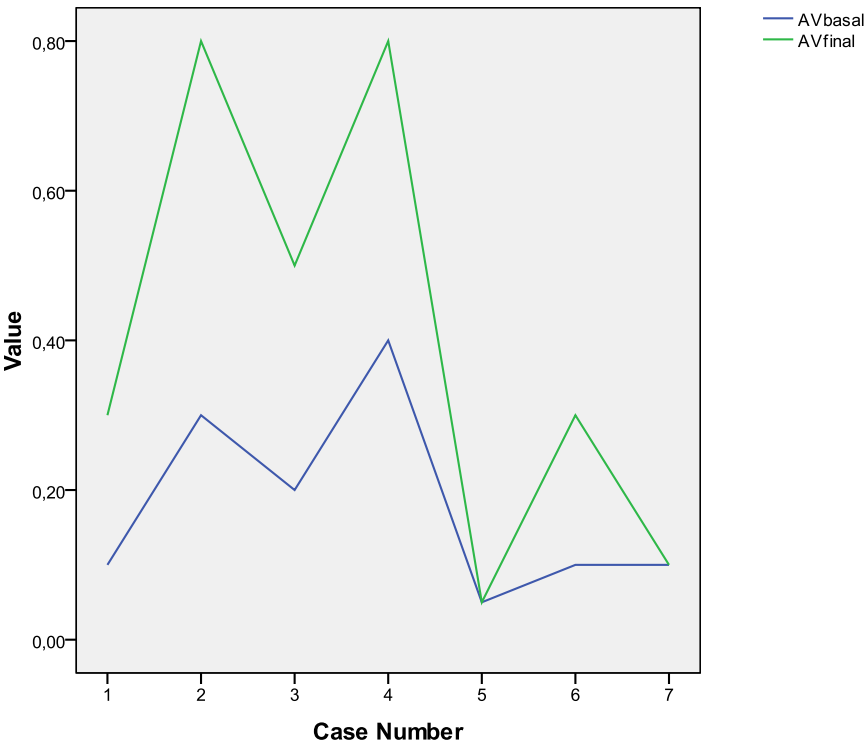
Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	EC basal	463,29	7	98,546	37,247
	EC final	319,86	7	109,653	41,445

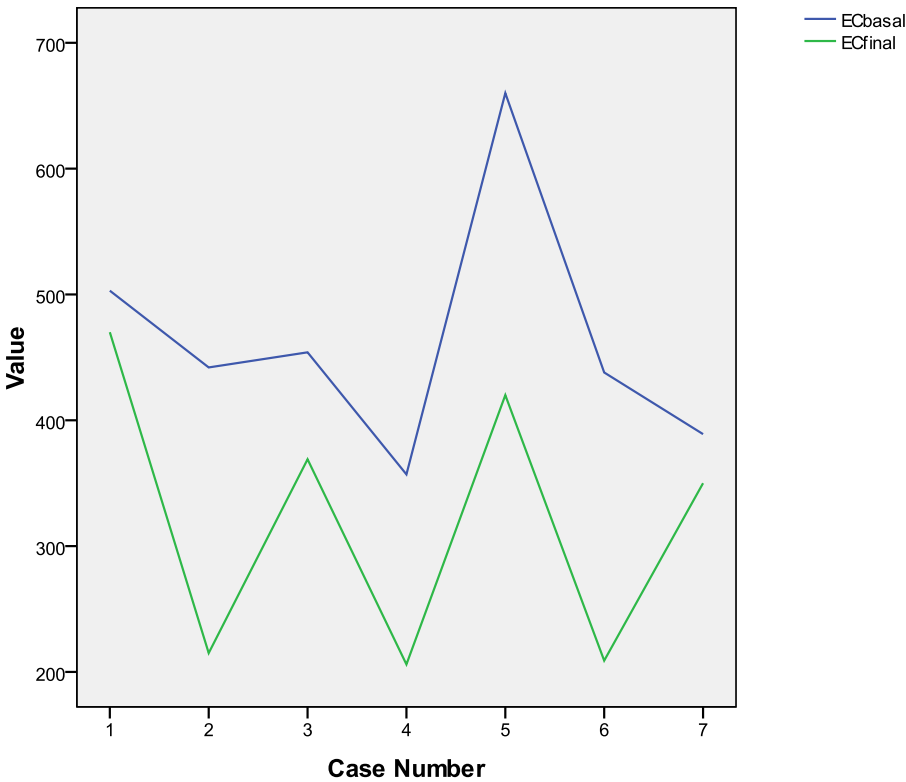
		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval Confiança 95%	
					Lower	Upper
Pair 1	ECbasal - ECfinal	143,429	91,473	34,573	58,830	228,027

$p=0'139$ (no significativa)

Gràfica que mostra una comparativa entre agudeses visuals (AV) basals i AV finals



Gràfica que mostra una comparativa entre espessors centrals (EC) basals i EC finals

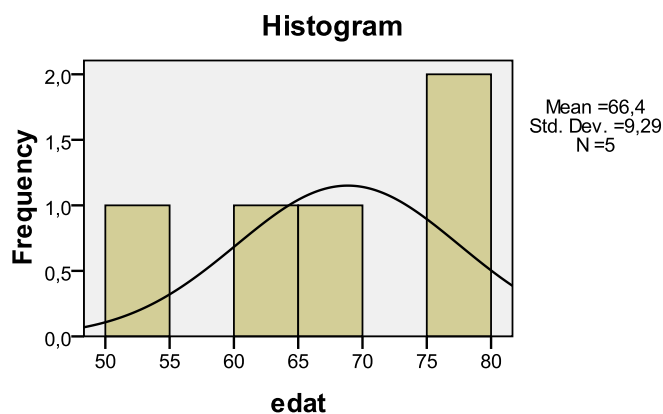
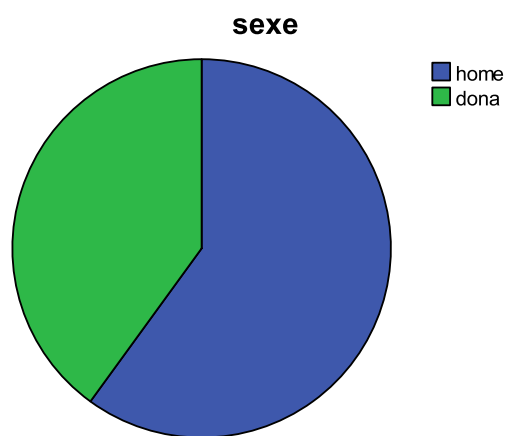


RETINOPATIA DIABÈTICA PROLIFERATIVA

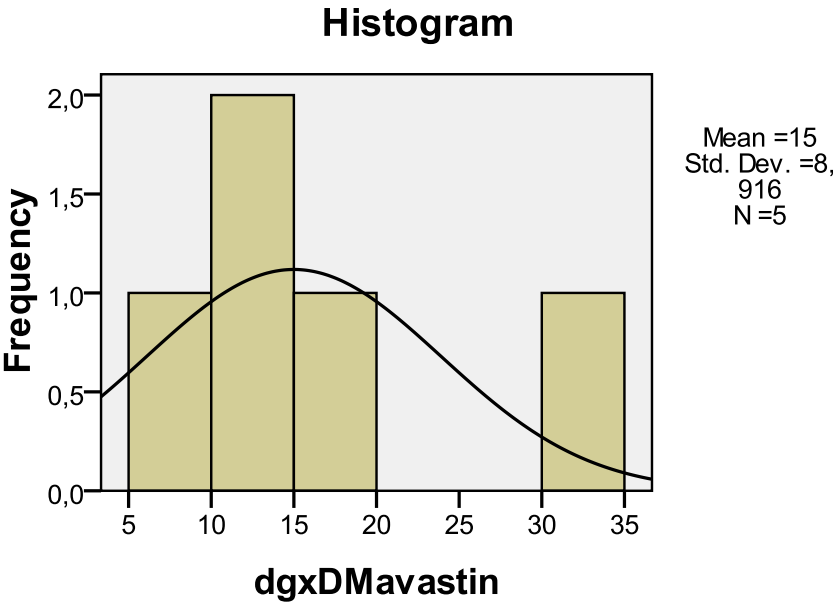
Hem inclòs a estudi 5 pacients que presentaven neovasos papil·lars o extrapapil·lars a pesar d'estar àmpliament fotocoagulats. Se'ls va injectar una dosi de bevacizumab intravítri 1'25 mg / 0'05 ml via pars plana. Després de la injecció se'ls va prescriure antibiòtic i antiinflamatori tòpic durant 1 setmana. Van ser revisats a les 24 h, 1 setmana, 1 mes, 2 mesos, 3 mesos i 6 mesos. No es van presentar complicacions en cap dels procediments d'injecció intravítris excepte 2 casos d'hiposfagma de petit tamany.

En la sèrie, l'edat anava de 54 a 75 anys, amb un promig de 66 anys. 3 pacients eren homes (60%) i 2 eren dones (40%). 4 eren diabètics tipus 2, i un tenia diabetis tipus 1.

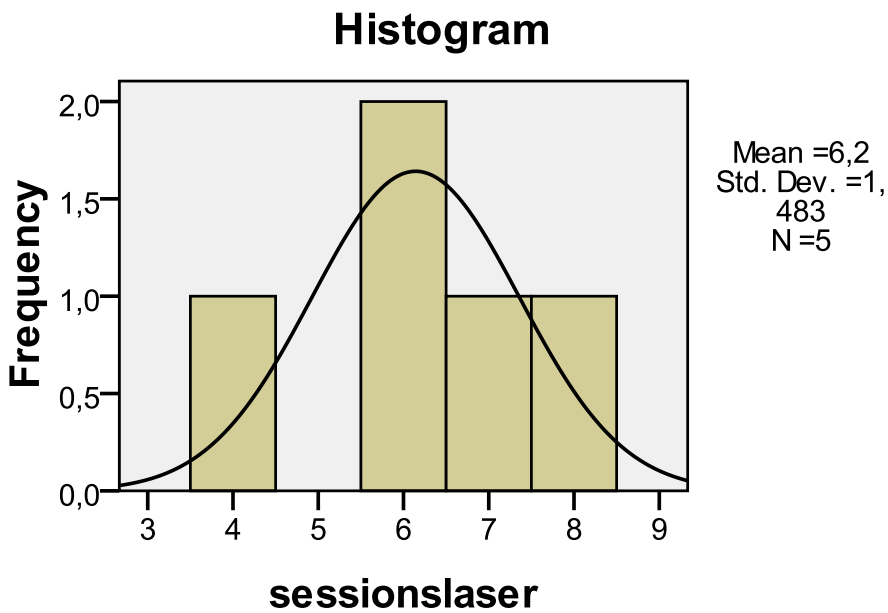
	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
Home	3	60,0	60,0
Dona	2	40,0	40,0
Total	5	100,0	100,0



Els anys transcorreguts entre el diagnòstic de diabetis i l'aplicació del bevacizumab intravítri anaven de 7 a 30 anys, amb una mitjana de 15 anys.

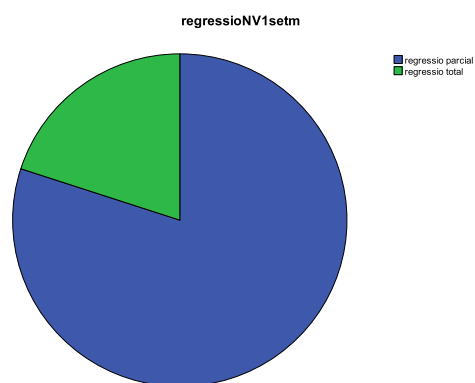


El número de sessions de fotocoagulació làser prèvies variava de 4 a 8, amb un promig de 6 sessions làser.



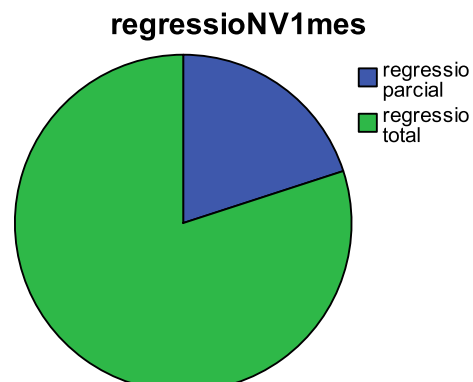
Vam observar regressió de la neovascularització en la totalitat dels pacients **a la setmana** de la injecció; en 4 la regressió era parcial, i en 1 havien desaparegut per complet els neovasos.

	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
Regressió parcial	4	80,0	80,0
Regressió total	1	20,0	20,0
Total	5	100,0	100,0



A la **revisió del mes**, en 4 de 5 pacients la regressió de la neovascularització era total.

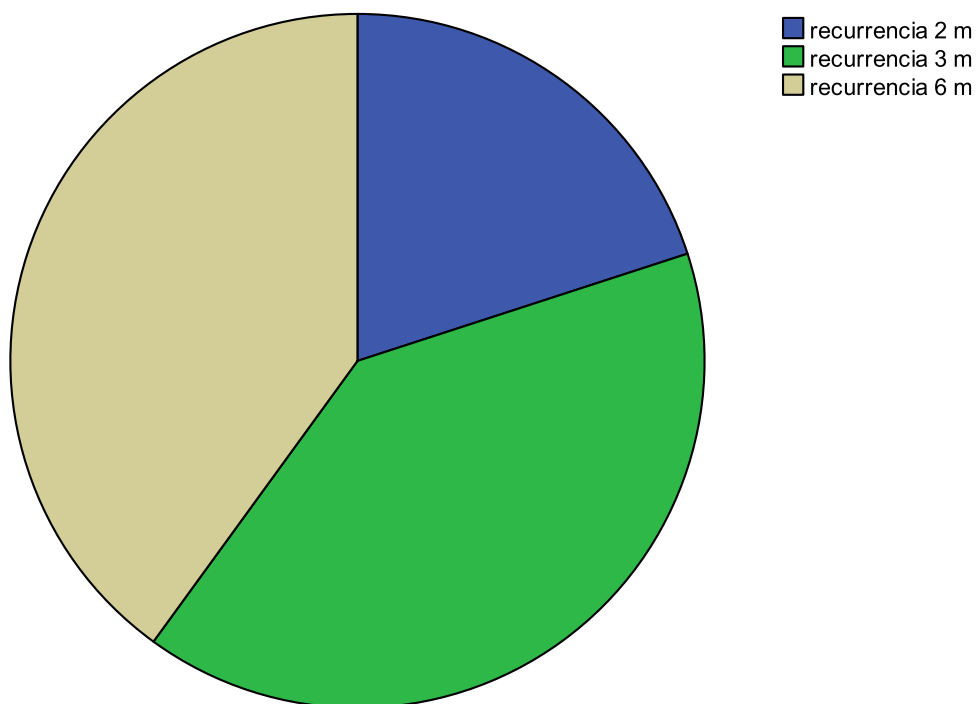
	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
Regressió parcial	1	20,0	20,0
Regressió total	4	80,0	80,0
Total	5	100,0	100,0



Vam observar recurrència de la neovascularització en la totalitat dels casos. En la revisió dels 2 mesos existien neovasos en el pacient en el qual la regressió havia estat només parcial. En el control dels 3 mesos, van reaparèixer neovasos en 2 pacients, fenomen que es va objectivar en els 2 pacients restants en l'últim control.

	Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid
Recurrència als 2 m	1	20,0	20,0
Recurrència als 3 m	2	40,0	40,0
Recurrència als 6 m	2	40,0	40,0
Total	5	100,0	100,0

recurrenciaNV



EDEMA MACULAR UVEÍTIC

Hem inclòs a estudi 3 pacients. La dosi de bevacizumab intravítri 1'25 mg fou de 0'05 ml via pars plana. Després de la injecció se'ls va prescriure antibiòtic i antiinflamatori tòpic durant 1 setmana. Van ser revisats a les 24 h, 1 mes, 3 mesos i 6 mesos. No es van presentar complicacions en cap dels procediments d'injecció intravítris excepte hiposfagma de petit tamany en 1 de les injeccions.

El primer cas presentava uveïtis secundària a tuberculosi, a la qual es va sobreafegir una artritis psoriàsica. La millora de l'edema macular va coincidir en el temps amb l'inici de tractament amb metotrexate 7'5 mg per a l'artritis. El segon cas es tractava d'un edema macular uveític secundari a tuberculosi disseminada. El tercer cas presentava com a malaltia autoimmune basal una sarcoidosi.

En la sèrie, l'edat anava de 60 a 75 anys, amb un promig de 68 anys. 2 pacients eren homes (66%) i 1 era dona (33%). 2 eren ulls drets i 1 era ull esquerre.

En 1 pacient es va injectar una sola dosi de bevacizumab, i fins a l'última revisió, la màcula roman sense edema; en el segon es va repetir l'aplicació al mes del primer procediment, per recurrència de l'edema, i es manté en l'actualitat (8 setmanes després de la segona injecció) amb morfologia macular normal; en el tercer cas s'han aplicat fins al moment 3 dosis d'Avastin®, degut a la reaparició de l'edema unes setmanes (4 de mitjana) després de cada dosi.

Statistics

Edat

N	Vàlids	3
	Perduts	0
Mitjana		68,33
Error estàndard de la mitjana		4,410
Mediana		70,00
Mode		60 ^a
Desviació estàndard		7,638
Variança		58,333
Percentils	25	60,00
	50	70,00
	75	75,00

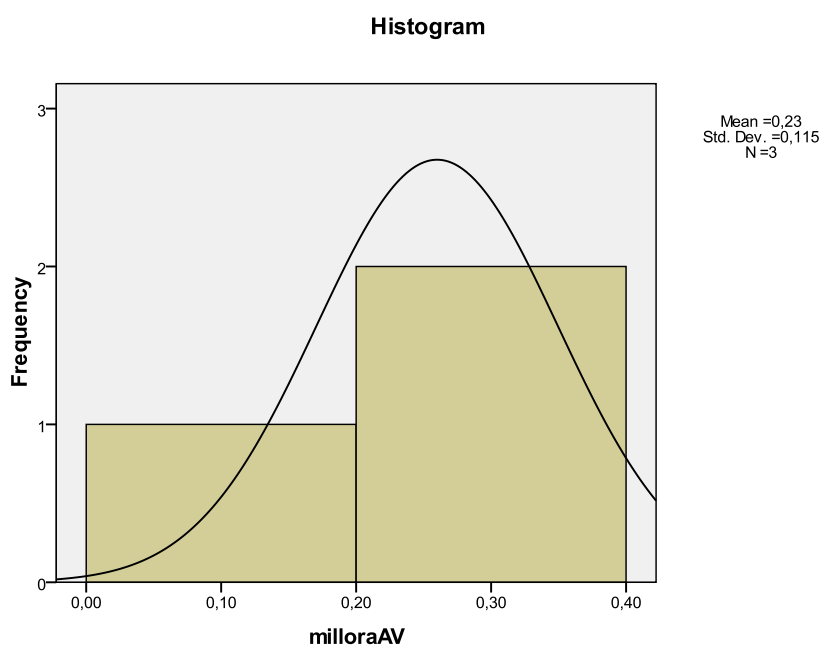
L'agudesa visual basal mitjana era de 0'3 amb E Snellen, i la mitjana final d'agudesa era de 0'53.

Statistics		AV basal	AV final
N	Vàlids	3	3
	Perduts	0	0
Mitjana		0,3000	0,5333
Mediana		,3000	,6000
Mode		,20 ^a	,30 ^a
Desviació estàndard		,10000	,20817
Variança		,010	,043
Percentils	25	,2000	,3000
	50	,3000	,6000
	75	,4000	,7000

L'espessor central (EC) basal promig era de 510 micres, i l'EC promig final era de 246 micres

Statistics		EC basal	EC final
N	Vàlids	3	3
	Perduts	0	0
Mitjana		510,00	246,67
Mediana		500,00	270,00
Mode		440 ^a	190 ^a
Desviació estàndard		75,498	49,329
Variança		5700,000	2433,333
Percentils	25	440,00	190,00
	50	500,00	270,00
	75	590,00	280,00

Vam observar millora de l'agudesia visual en tots els casos, amb una mitjana de millora d'agudesia decimal de 0'23 (IC: 0'05-0'52, p=0'179).



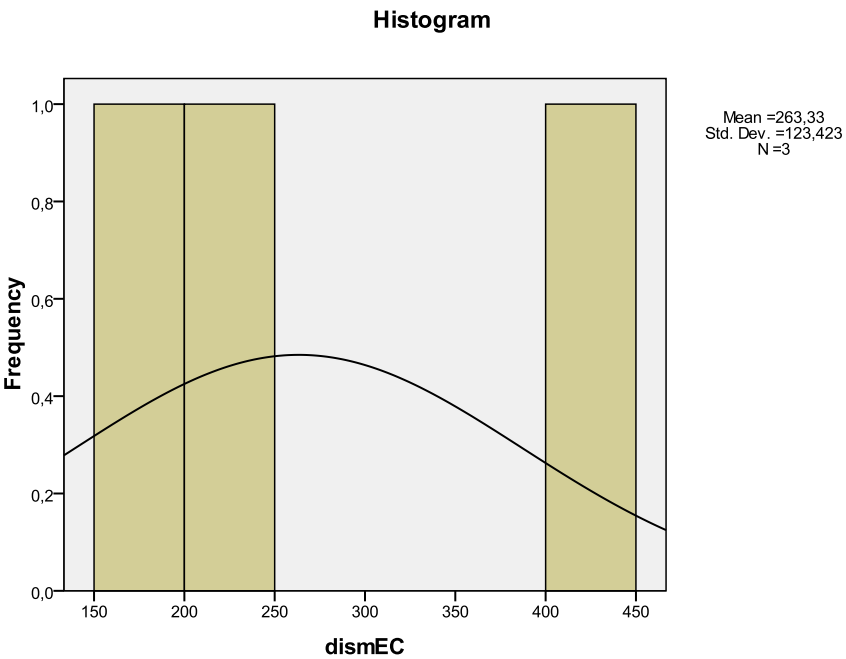
Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	AV basal	0,3000	3	,10000	,05774
	AV final	0,5333	3	,20817	,12019

		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval Confiança 95%	
					Lower	Upper
Pair 1	AV basal – AV final	-0,23333	,11547	,06667	-,52018	,05351

p=0'179 (no significativa)

L'espessor central de la màcula es va reduir en tots els casos, amb una disminució promig de 263 micres (IC:-43-569, p=0'196).

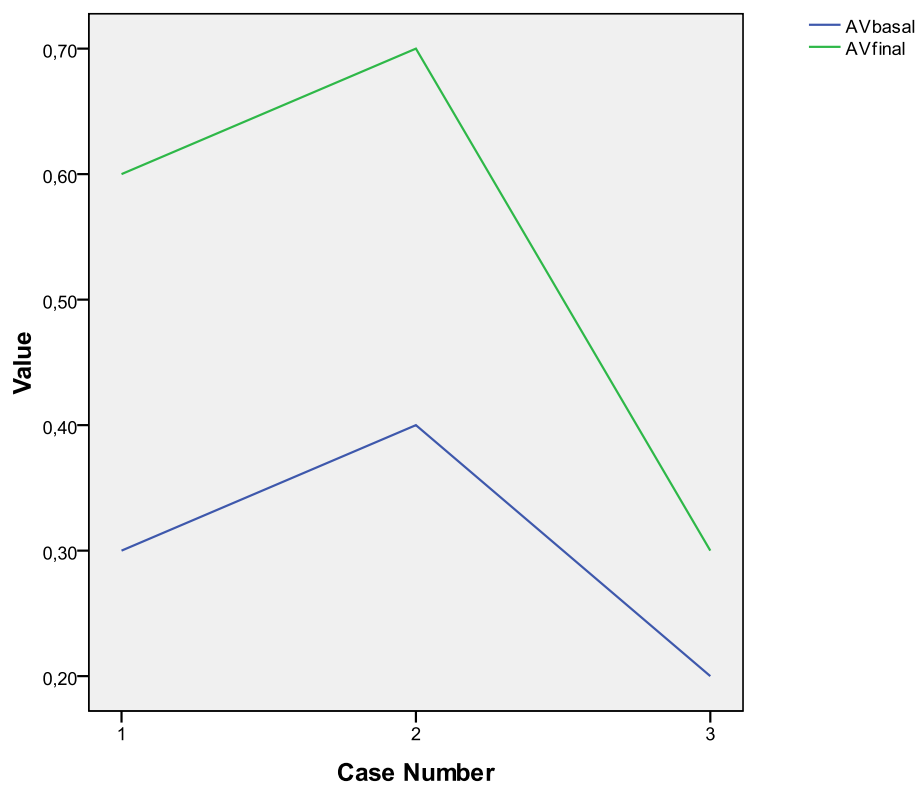


Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	EC basal	510,00	3	75,498	43,589
	EC final	246,67	3	49,329	28,480

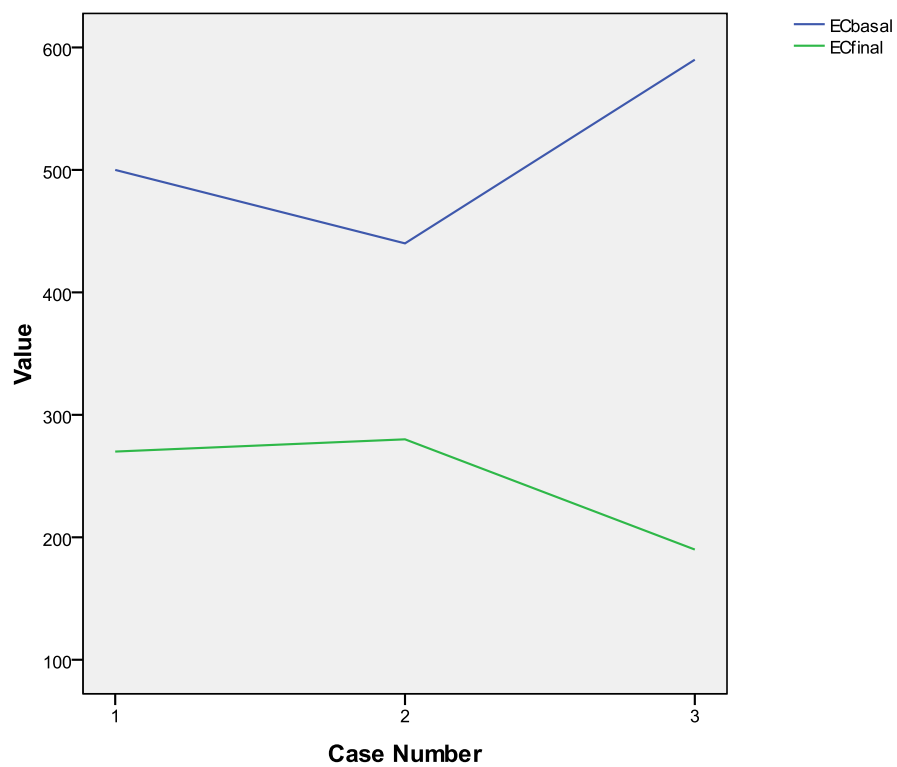
		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Interval Confiança 95%	
					Lower	Upper
Pair 1	EC basal – EC final	263,333	123,423	71,259	-43,267	569,934

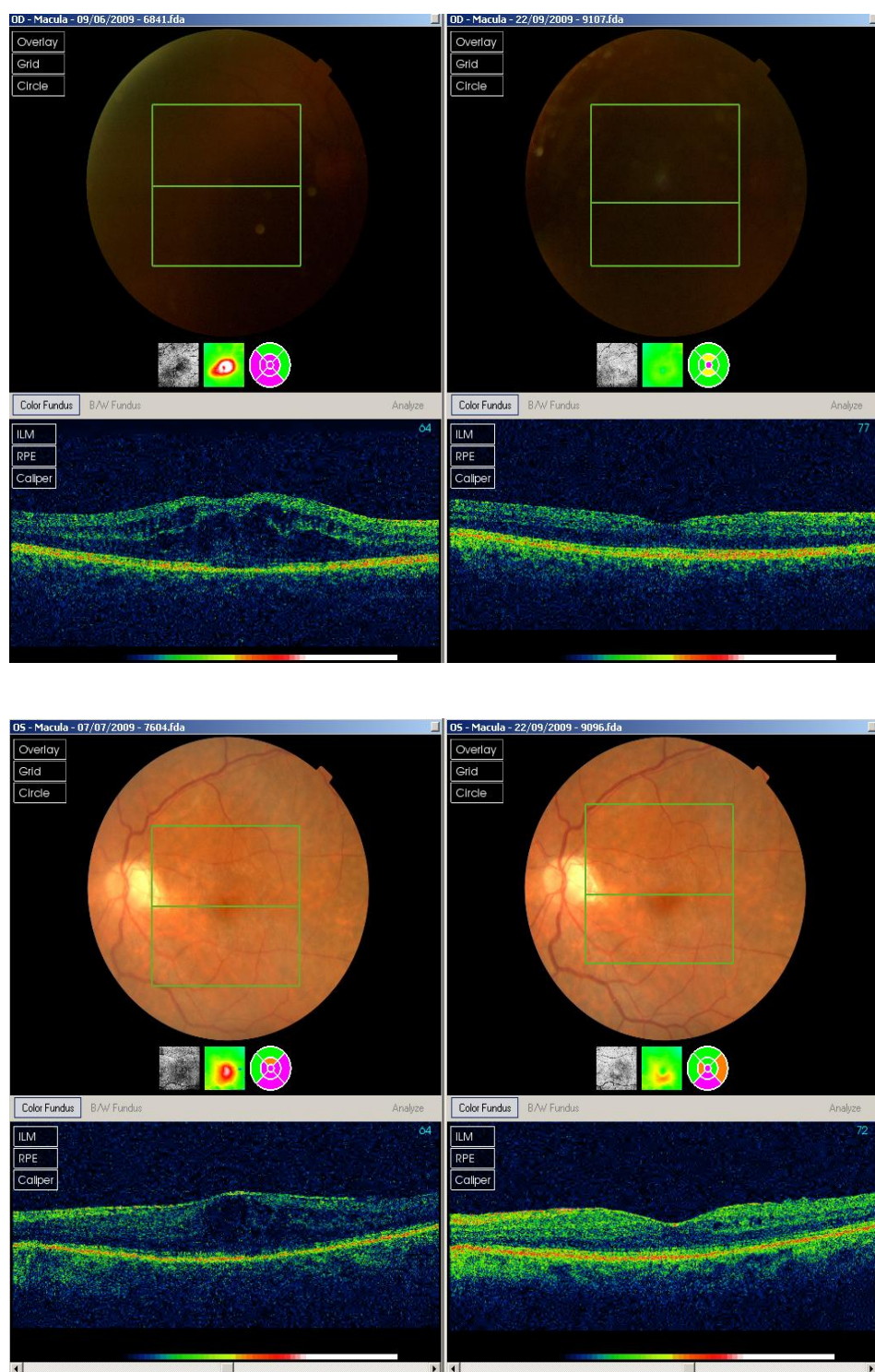
p=0'196 (no significativa)

Gràfica que mostra una comparativa entre agudeces visuales (AV) basals i AV finals



Gràfica que mostra una comparativa entre espessors centrals (EC) basals i EC finals



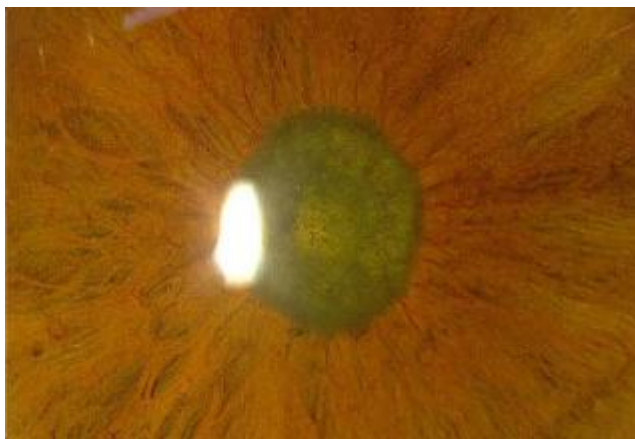


Imatges de retinografia i tomografia de coherència òptica (OCT) de 2 dels 3 pacients, comparant l'estat basal de la màcula amb l'estat posterior a l'aplicació de bevacizumab intrvítiri, on s'observa desaparició de l'edema macular en els dos casos.

GLAUCOMA NEOVASCULAR

Pacient amb retinopatia diabètica proliferativa a la qual s'hi afegeix glaucoma neovascular quan s'ha portat a terme fotocoagulació amb làser argó de forma parcial. Se li va injectar una dosi de bevacizumab intravítri 1'25 mg / 0'05 ml via pars plana i 0'05 ml a càmera anterior. Amb prescripció d'antibiòtic i antiinflamatori tòpic durant 1 setmana, va ser revisat a les 24 h, 1 setmana i posteriorment mensualment.

S'observa regressió de la neovascularització a les 24 hores, que es manté a la setmana i al mes, amb recurrència parcial de la neovascularització a les 8 setmanes. En aquest període, es completa la panfotocoagulació. Actualment es manté un bon control tensional amb teràpia tòpica combinada i tractament oral amb Edemox®, sense dolor ocular.



Pre-injecció. S'observa rubeosis iridis



Post- Avastin®. Desaparició dels NV

METÀSTASIS IRIDIANA DE TUMOR PULMONAR

Pacient diagnosticat l'any 2008 de tumor oat cell de pulmó, tractat amb diverses sèries de quimioteràpia i radioteràpia. S'observa, el juliol de 2009, en visita rutinària al nostre servei, una tumoració vascularitzada a l'iris dret, que afecta vora pupil·lar, de 1x1'5 mm, amb pressió intraocular i fons d'ull dins de la normalitat. La impressió diagnòstica clínica és de metàstasis iridiana del carcinoma bronquial.

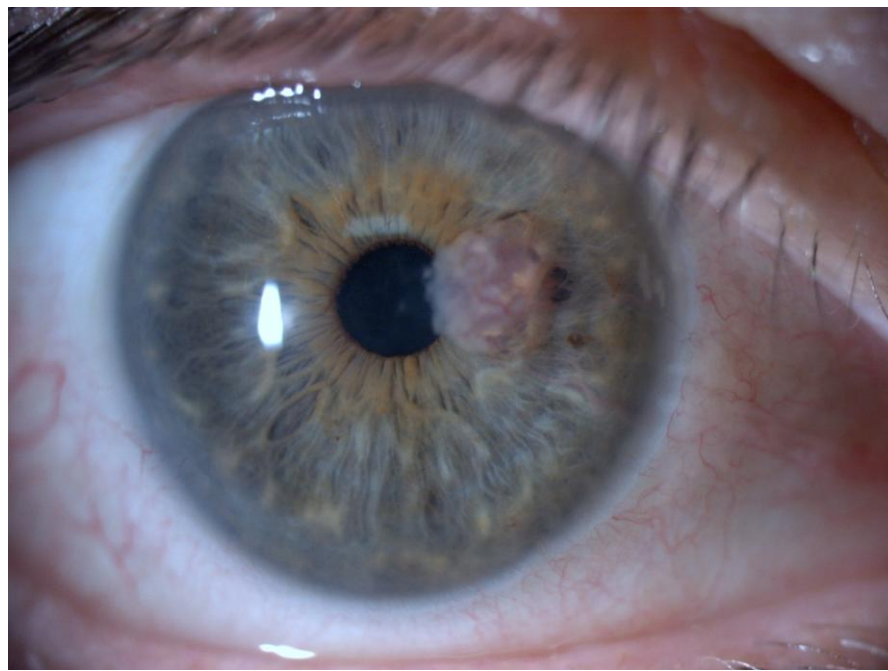
El pacient té l'ull dret com a ull únic, degut a neovascularització subretiniana per DMAE exudativa a l'ull esquerre, l'any 2005, tractada amb teràpia fotodinàmica, i amb cicatriu macular sense activitat actualment en la funduscòpia.

En 3 visites mensuals s'objectiva creixement de la massa tumoral, que es manté asimptomàtica.

S'injecta una dosi de bevacizumab 125/0'05 ml a càmera anterior, sense complicacions, amb prescripció d'antibiòtic i antiinflamatori tòpics, així com timolol 0'5%. Posteriorment, s'observa reducció de la neovascularització, així com molt lleument del tamany de la lesió.

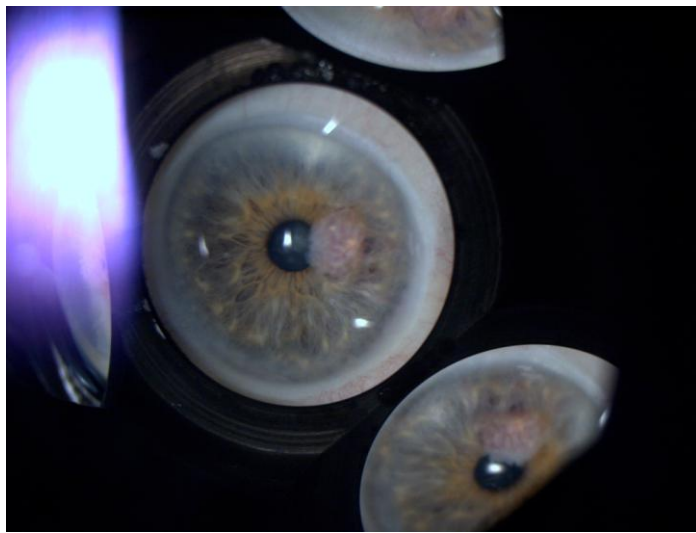
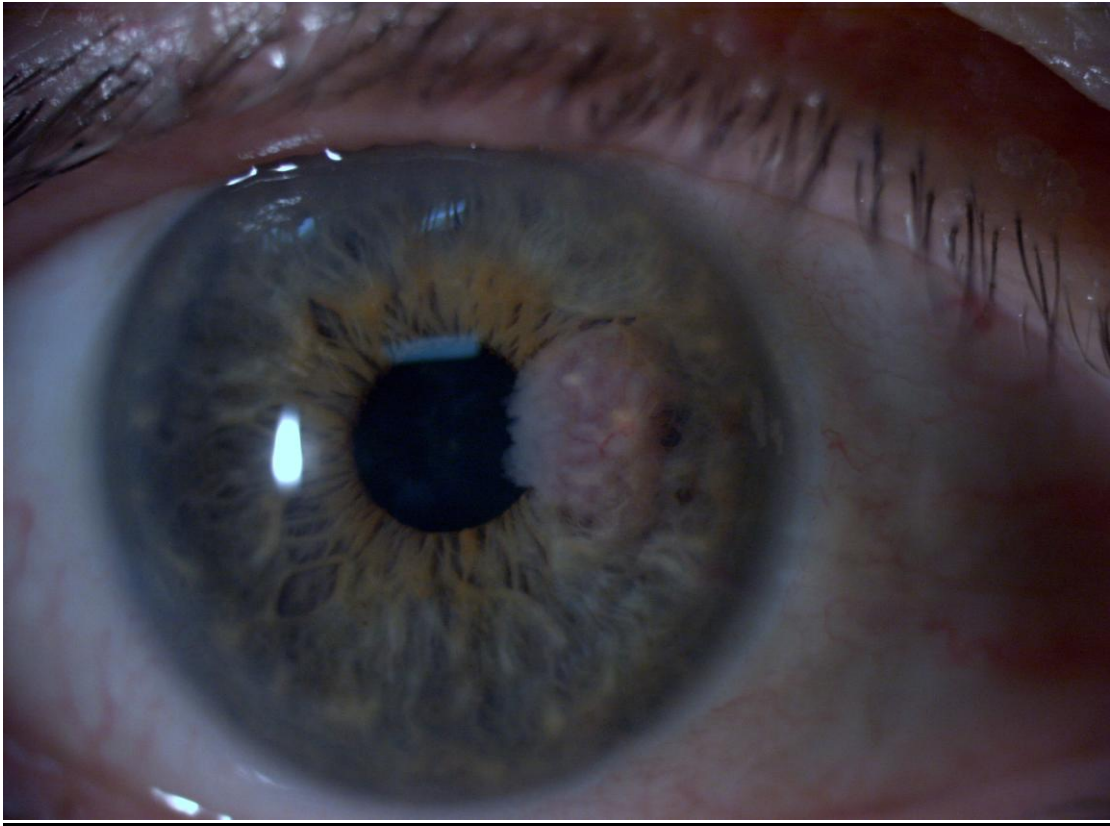
Es realitza una segona injecció de bevacizumab 125/0'1 ml a càmera anterior, amb punció-aspiració per a biòpsia, que confirma el diagnòstic de lesió metastàsica. El tamany es manté estable en les posteriors visites (4x2 mm) excepte en què es redueix la seva altura cap a endoteli corneal.

El pacient és exitus als 9 mesos del diagnòstic de la lesió iridiana

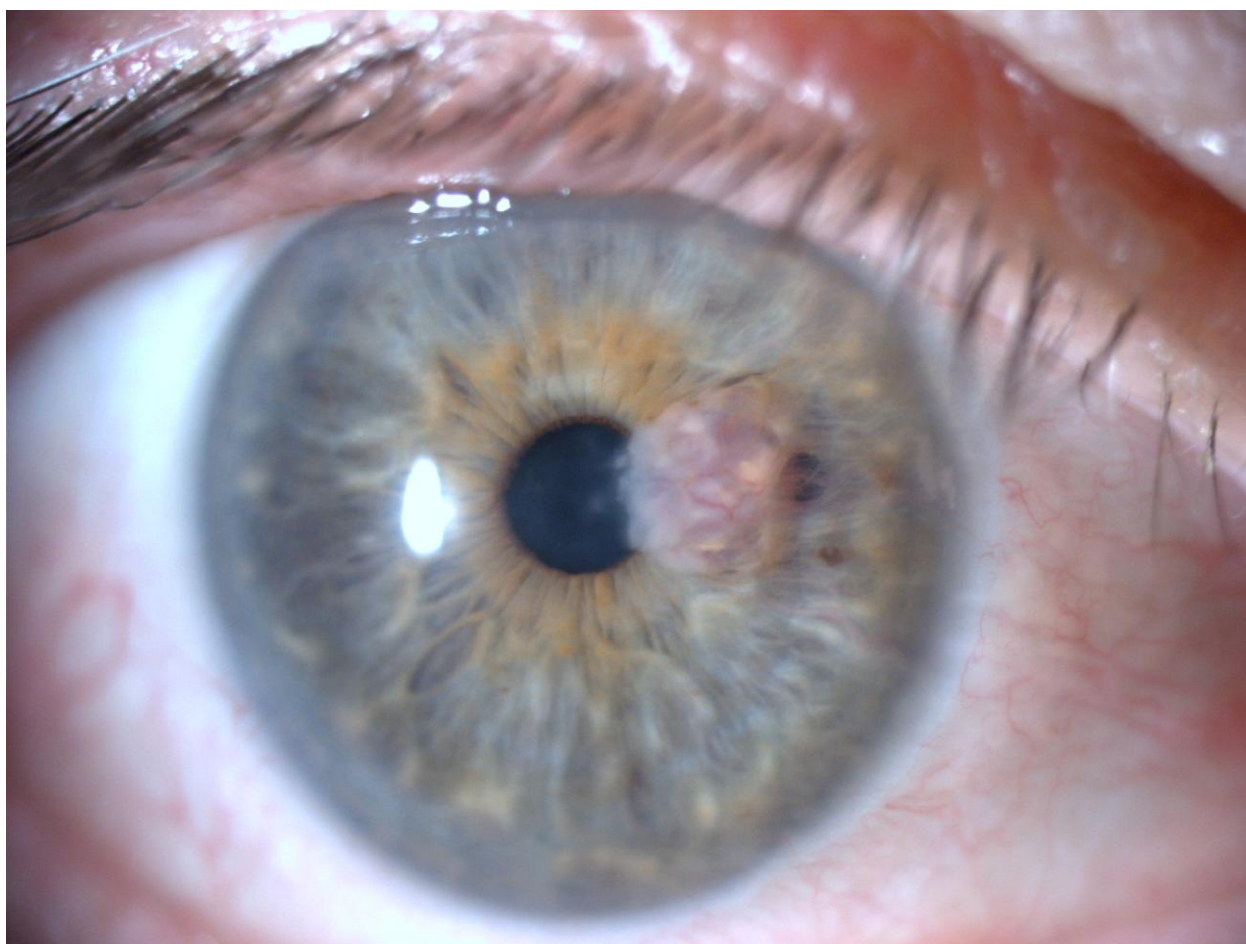
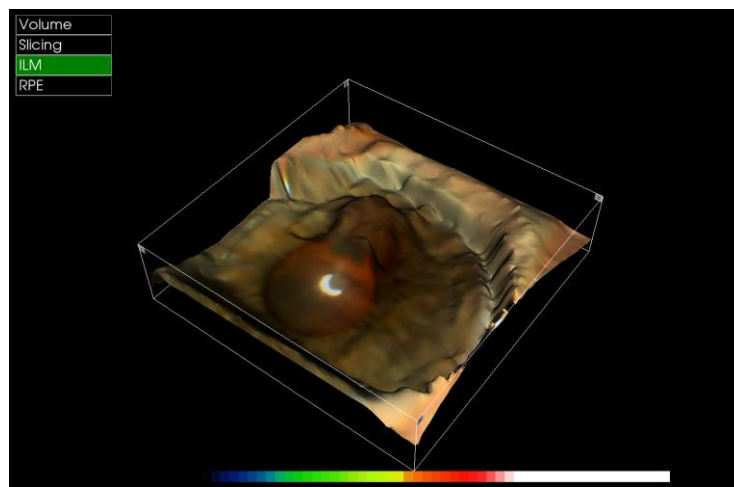


Aspecte de la lesió en la primera exploració

Aspecte de la lesió 1 mes després



Aspecte de la lesió posteriorment a la primera injecció de bevacizumab



DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Tant en els casos d'edema macular diabètic com en els d'edema secundari a oclusió venosa o a uveïtis amb malaltia autoimmune basal, els nostres resultats mostren una disminució significativa del gruix macular, documentada per OCT, així com una millora de l'agudesia visual en la gran majoria de casos, en línia amb els resultats de la literatura actual.

En edema macular diabètic, la millora en l'agudesia visual decimal mitjana és de 0'22 amb optotips amb E de Snellen ($p=0'128$), i la mitjana de disminució de gruix macular és de 169 micres ($p=0'04$). En l'edema macular secundari a oclusions venoses, la millora d'agudesia visual decimal mitjana és també de 0'22 ($p=0'001$) i la disminució mitjana de gruix macular és de 143 micres ($p=0'139$). En edema macular uveític, la millora en agudesia visual ha estat de 0'23 ($p=0'179$) i la disminució en micres de l'edema ha estat de 263 micres ($p=0'196$). Tant la millora d'agudesia en edema macular diabètic, com la disminució en el gruix macular en edema per oclusió venosa o els dos paràmetres mesurats en edema uveític no ens donen significació estadística, fet que es pot atribuir al tamany mostral analitzat reduït. No obstant, cal dir que la millora funcional observada s'acompanya d'una millora en l'agudesia visual que, si bé no estadísticament significativa en algun cas, sí que es pot considerar clínicament rellevant en les 3 sèries curtes de casos.

En els casos de retinopatia diabètica proliferativa hem observat una regressió de la neovascularització, i una desaparició completa dels neovasos en el cas de glaucoma neovascular. Així mateix, hem observat una disminució en el tamany de la metàstasi iridiana i regressió parcial dels neovasos de la lesió, amb enlentiment del creixement en les setmanes posteriors a la injecció de bevacizumab. Amb aquest tractament, aconseguim mantenir la visió en l'ull únic del pacient, sense necessitat de procediments quirúrgics agressius com l'excisió, que poden comportar una major iatrogènia.

L'efecte del bevacizumab quantificat en els pacients de la nostra sèrie curta, si bé positiu i observat en el 100% dels casos estudiats, és, no obstant, un efecte de caràcter temporal. En els subjectes amb edema macular de diferents causes, la revisió als 6 mesos mostra una disminució en micres de l'espessor macular i un millora en l'agudesia visual respecte als valors basals, però amb una tendència a l'augment en micres de la màcula respecte a la revisió dels 3 mesos, fet que advoca a favor de la temporalitat del tractament. En els pacients amb neovascularització, el caràcter limitat en el temps de l'efecte del tractament queda més patent, ja que, en la nostra sèrie, la regressió dels neovasos, o inclús la seva desaparició completa, ha estat l'efecte general observat, però amb recurrència dels mateixos en tots els casos, als 6 mesos, probablement coexistent un mal control metabòlic, en els pacients amb retinopatia diabètica proliferativa. En la metàstasi a iris, una moderada disminució en el seu tamany i un enlentiment en el creixement posterior n'han estat els efectes

observats. El caràcter temporal o permanent d'aquest enlentiment o paralització de l'augment del tumor no s'ha pogut determinar, no obstant, per èxits del pacient.

No podem oblidar que en cap cas estem tractant la malaltia de fons, sinó solsament l'augment del factor proangiogènic. En malalties progressives, com són els processos isquèmics o la retinopatia diabètica, el bloqueig de l'expressió angiogènica només pot ser, per tant, temporal en el curs de la malaltia. Alguns autors (32), a més, han posat de manifest una exacerbació del procés un temps després del tractament amb fàrmac antiangiogènic, un cop l'efecte d'aquest ja ha desaparegut. No obstant, en patologies de curs autolimitat, en les quals l'aparició i manteniment d'un edema macular causa danys tissulars inclús quan el procés primari ja s'ha resolt, l'efecte del bevacizumab pot ser molt beneficiós. Així mateix, en les patologies progressives, tot i la seva temporalitat, el seu efecte, en molts casos de caràcter potent i de ràpida aparició, pot ser de gran utilitat com a tractament neoadjuvant, previ, per exemple, a cirurgia vitreoretiniana en la retinopatia diabètica proliferativa o per mantenir agudeses visuals útils un major temps al controlar millor l'edema macular rescidivant

Es tracta molts cops de pacients pluripatològics a nivell oftalmològic, i necessitem en molts casos associar terapèutiques, com pot ser la fotocoagulació amb làser argó, la cirurgia vitreoretiniana o l'ús de medicació antiinflamatòria. El bevacizumab, a diferència de la triamcinolona intravítrea, no s'associa a l'aparició posterior de cataracta ni a un augment en la pressió intraocular, fet que el fa el fàrmac d'elecció en pacients que amb hipertensió ocular o glaucoma crònic de difícil control tensional.

No hem observat en la nostra sèrie curta cap complicació oftalmològica greu ni a nivell sistèmic. Cal tenir en compte, però, els riscos intrínsecs de la injecció intravítrea. L'endoftalmitis, els estrips retinians i els desprendiments de retina, la cataracta traumàtica, la uveïtis secundària o l'hemorràgia vítreia són processos associats al procés, tot i que amb relativa baixa freqüència. A més, està descrita la contracció de bandes fibroses posterior a la injecció d'antiangiogènic a vitri, provocant un desprendiment de retina traccional, d'aparició ràpida després del tractament, abans de la realització de la cirurgia vitreoretiniana programada. Per això, es recomana la injecció entre 3 i 5 dies abans de la cirurgia vitreoretiniana. Com a complicacions locals, hem descrit 4 casos d'hiposfagma de petit tamany en el sector de la injecció.

L'absència de complicacions oftalmològiques greus en el nostre reduït número de casos és congruent amb la baixa incidència de complicacions greus descrita en la literatura. L'última revisió de casos d'endoftalmitis després d'injecció d'anti-VEGF del Bascom Palmer Eye Institute (40) descriu 9 casos d'endoftalmitis en 34.278 casos d'injecció intravítrea, dada que suposa una incidència d'endoftalmitis del 0'026%, i que és molt similar en altres sèries publicades (41).

La mateixa consideració per als efectes sistèmics del fàrmac: cal no oblidar la seva associació, encara que controvertida, amb l'augment d'accidents tromboembòlics. En el nostre estudi, un dels criteris d'exclusió establert va ser l'existència de patologia cardiovascular no controlada o estabilitzada en el moment de la visita oftalmològica. Per això, atribuïm l'absència de casos d'accident cerebro-vascular o infart agut de miocardi entre els nostres pacients al tamany reduït de la mostra i a la selecció de la mateixa a través dels criteris d'exclusió descrits.

La utilització de bevacizumab implica assumir riscos locals i sistèmics, com en l'ús de qualsevol fàrmac, però és, a més, una utilització "off label" del medicament, i és per això que cal prendre unes precaucions estàndard, que van des del protocol d'injecció de la substància a quiròfan, passant per l'anamnesis dels factors de risc cardio-vascular o la firma d'un consentiment informat detallat, i finalitzant amb l'obtenció de l'ús compassiu de l'Avastin®.

L'Avastin® és un fàrmac amb un índex econòmic molt favorable, i per tant l'eficiència del procés mèdic injectant aquest fàrmac és alta, fet que, intentant tenir-lo sempre present, pren especial rellevància en èpoques de retallada de despesa sanitària en el context d'una crisi econòmica global.

Amb tot l'exposat, es pot determinar que:

- Hem pogut observar i quantificar una disminució significativa de l'edema macular secundari a diversos processos, així com de la neovascularització anòmala en diferents ubicacions.
- Aquesta millora anatòmica s'ha vist acompanyada d'una millora funcional en la nostra sèrie curta de casos.
- No hem observat complicacions locals greus ni sistèmiques.
- Cal tenir en compte la temporalitat en l'efecte del bevacizumab, que implica reinjeccions cada cert temps en processos crònics, si bé en processos autilimitats o com a adjuvant d'altres tècniques mèdiques o quirúrgiques pot ser de gran utilitat.
- Cal tenir present a l'utilitzar bevacizumab intravítri tant els seus possibles riscos cardiovasculars o com el fet que és un ús compassiu del medicament.
- És un fàrmac considerablement econòmic, fet que eleva l'eficiència del procés mèdic.
- El nostre estudi suggereix que el bevacizumab intravítri és una teràpia eficaç i segura en casos d'edema macular o neovascularització de diversa etiologia diferent de DMAE, resultats concordants amb la bibliografia recent sobre el tema. No obstant, es tracta d'una sèrie curta de casos i amb un temps de seguiment limitat, i són necessaris estudis prospectius aleatoris més extensos i amb major temps de seguiment per augmentar la validesa d'aquesta afirmació.

AGRAÏMENTS

- Al doctors Juan Cano i Miguel Castilla, directors de la tesina, pel seu suport.
- Al doctor Josep Anton González Ares, pel seu suport estadístic.
- Al Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Municipal de Badalona, per facilitar l'obtenció de dades.
- A la meva germana Núria i als meus pares, per la seva comprensió i ajuda incondicional.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Arias Barquet L. Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides. Elsevier / Sociedad Española de Retina y Vítreo 2010.
- (2) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM et al. Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab (Avastin®). *Ophthalmology* 2007; 114:855-9.
- (3) Klein R, Klein B, Moss SE, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102:7-16.
- (4) Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14:223-32.
- (5) Aiello L, Bursell S, Clermont A et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46:1473-80.
- (6) Moreno López M, Regueras A. Bevacizumab intravítreo seguido de láser focal en el edema macular diabético difuso de progresión reciente. Caso clínico. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84(4):209-12.
- (7) Ozkiris A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye* 2009; 23(3):616-20.
- (8) Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular odemea. *Cochrane Databas Syst Rev* 2009; 7(4):CD007419.
- (9) Paccola L, Costa R, Folgosa S, Barbosa J, Scott I, Jorge R. Intravitreal trimacinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008; 92:76-80.
- (10) Avery R, Pearlman J, Pieramici D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113:1695.e1-1695.e15.
- (11) Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of sever dic new vessels in proliferative dibetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34:802-3.
- (12) Arévalo JF, Wu L, Sánchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernández CF et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for proliferative diabetic retinopathy: 6 months follow-up. *Eye* 2009; 23:117-23.
- (13) Thew M. Rapid resolution of severe retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Clin Exp Optom* 2009; 92:34-7.
- (14) Mason JO III, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) prevention of panretinal phtocoagulation-induced complications in patients with sever proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2008; 28:1319-24.
- (15) Hernández-Da Mota SE, Núñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(6):7.

- (16) Romano MR, Gibran SK, Marticorena J, Wong D, Heimann H. Can a preoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous haemorrhage? *Eye* 2009; 23:1698-701.
- (17) Fernández-Vigo J, Castro J, Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:89-93.
- (18) Beutel J, Peters S, Luke M, Aisenbrey S, Szurman P, Spitzer M et al. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008. Epub ahead of print.
- (19) Jiang Y, Liang X, Lee X, Tao Y, Wang K. Analysis of the clinical efficacy of intravitreal bevacizumab in the treatment of iris neovascularization caused by proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008 Epub ahead of print.
- (20) Lee SJ, Lee JJ, Kim SY, Kim SD. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of neovascular glaucoma in ocular ischemic syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23:132-34.
- (21) Davidorf FH, Mouser JG, Derick R. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin®) injection. *Retina* 2006; 26:354-6.
- (22) Rosenfeld PJ, Fung A, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surge Lasers Imaging* 2005; 36:336-9.
- (23) Iturralde D, Spaide RF, Meyerle C, Klancnik JM, Yannuzzi L, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006; 26:279-84.
- (24) Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo J, Scott IU. Intravitreal bevcizumab (Avastin®) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007; 27:141-9.
- (25) Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Abreu-Reyes P. Bevacizumab intravítreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana. *Arch Soc Canar Oftal* 2010; 21.
- (26) Gregory NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin®) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2009; 29:913-25.
- (27) Klein R, Moss SE, Meuer S, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:513-8.
- (28) Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer T, Kook D, Hofer A, Strauss RW et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-months results of a prospective trial. *Retina* 2007; 27:1004-12.
- (29) Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-months results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:452-6.
- (30) Felder KS, Brockhurst FJ. Neovascular fundus abnormalities in peripheral uveitis. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:750-4.
- (31) Perentes Y, Van Tran T, Sickenberg M, Herbolt CP. Subretinal neovascular membranes complicating uveitis: frequency, treatments and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13:219-24.
- (32) Chan WM, Lai TM; Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal

neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctuate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:977-83.

- (33) Adán A, Mateo C, Navarro R, Bitrian E, Casaroli-Marano RP. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) injection as primary treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina* 2007; 27:1180-6.
- (34) Mansour AM, Mackensen F, Arévalo JF, Ziemssen F, Mahendradas P, Adán A et al. Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:410-6.
- (35) Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114:1574-9.
- (36) Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina* 2008; 28:41-5.
- (37) Cervantes-Castañeda RA, Giuliari GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, Macdonell RE, Quinones K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in refractory macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19:622-9.
- (38) Anselem L, Cervera E, Díaz-Llopis M, Montero J, García-Pous M. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal metastasis secondary to breast carcinoma: short-term follow-up. *Eye* 2007; 21:566-7.
- (39) Kuo IC, Haller JA, Maffrand RA, Sambuelli RH, Reviglio VE. Regression of a subfoveal choroidal metastasis of colorectal carcinoma after intravitreal bevacizumab treatment. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1311-3.
- (40) Moshfeghi AA. Update on Endophthalmitis after anti-VEGF injection. *RetinaToday* 2010; maig-juny: 52-4.
- (41) Cavalcante L, Cavalcante M, Murray T, Vigoda M et al. Intravitreal injection analysis at the Bascom Palmer Eye Institute: evaluation of clinical indications for the treatment and incidence rates of endophthalmitis. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:519-24.

